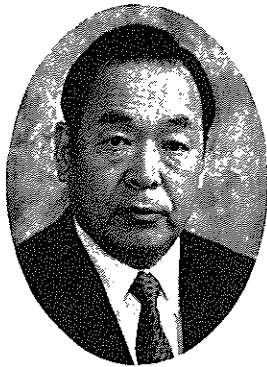
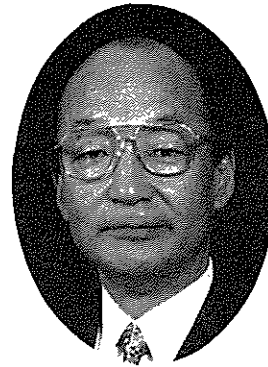


重症敗血症治療のための内毒素吸着血液浄化材料

研究者 小玉正智 滋賀医科大学 外科学第一講座 教授
開発企業 平井克彦 東レ株式会社 代表取締役社長
(推薦者 岡田慶夫 滋賀医科大学 学長)



小玉正智氏



平井克彦氏

1. 技術の背景

敗血症とは、感染によって引き起こされる全身的な炎症反応（Systemic Inflammatory Response Syndrome : SIRS）である。有効な抗生物質も少なく、敗血症と、それに引き続いて発生しやすい敗血症性ショック、敗血症性多臓器不全の死亡率は依然として高い。特に、外傷や外科手術等によって免疫機能が低下した患者にとって、ひとたび敗血症が発症すると、致命的な合併症となる。敗血症の発症機序は正確には解明されていないが、細菌由来のエンドトキシン（内毒素）の血液中への侵入が引き金となり、IL-1 (Interleukin-1), IL-6, IL-8, TNF (Tumor Necrosis Factor) 等の各種炎症性サイトカインが産生され、発症すると考えられている。このような理解に基づき、抗サイトカイン治療や抗エンドトキシンモノクローナル抗体治療が敗血症の治療法として提案されたが、臨床効果は示されていない。このため、有効な治療法の開発は急務となっていた。

2. 技術の概要

本技術は、抗生物質のポリミキシンBをポリスチレン系複合繊維に化学固定し、これを充填したカラムに血液を体外循環させ、重症敗血症発症の主要な病因物質であるエンドトキシンを吸着除去するものである（写真1、図1、2参照）。ポリミキシンBは、エンドトキシンの活性中心であるリポドAと結合し、これを無毒化する作用があり、敗血症に対する有効性は良く知られていた。しかし、中枢神経や腎に対する毒性等の副作用があり、静注等によって生体内に直接投与方法では使用できなかった。本技術は、ポリミキシンBが血液中に遊離しないように不溶性担体に固定化し、血液中のエンドトキシンを直接解毒する方法を研究者らが考案するとともに、救急集中治療領域において望まれる簡便な血液浄化法である直接血液灌流法が可能なカラム設計を確立したことにより実現したものであり、その詳細は以下の通りである。



写真1 ポリミキシンB固定化繊維充填カラム

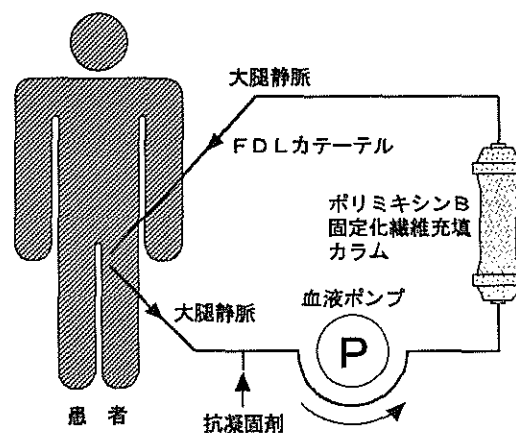


図1 本材による治療形態

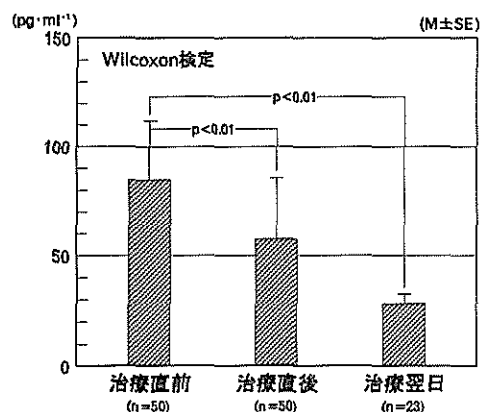


図2 血中エンドトキシン濃度の変化

- ① 生体適合性の良い固定化担体を見出すとともに、直接血液灌流法を可能とするために、灌流時の圧力損失を抑えつつ、比表面積を大きくとれる繊維状の担体形状を考案した。
- ② ポリスチレンを海成分、ポリプロピレンを島成分とする海島型複合繊維とすることにより、直接血液灌流可能な強度を保ちつつ、繊維の直径を $30 \sim 40 \mu\text{m}$ と非常に細くできるとともに、ポリスチレン部分を多孔質化して表面積を大きくとることを可能とした（写真2参照）。
- ③ ポリスチレン部分に官能基として α -クロロアセトアミドメチル基を導入し、ポリミキシン B 分子内のジアミノ酪酸残基由来のアミノ基を介して共有結合により繊維表面に固定化する方法を確立した（図3参照）。
- ④ ポリミキシン B によるエンドトキシンの無毒化性能は、ポリミキシン B 分子内に残っているフリーのアミノ基数に比例するため、ポリミキシン B の立体構造が最適となる固定化法を確立した（図3参照）。
- ⑤ 吸着効率を高めるために、血液の流れを考慮して、海島型複合繊維を多数本束ねて編んだシート状の吸着剤をカラム内の中心パイプに巻き付けた構造を確立した（写真3, 4, 5参照）。

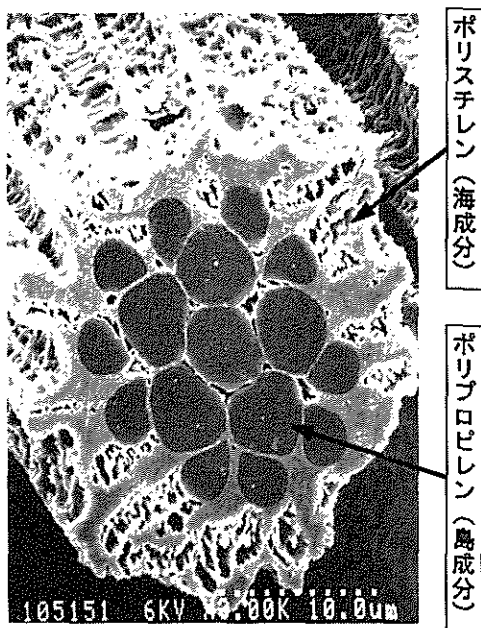


写真2 担体繊維断面

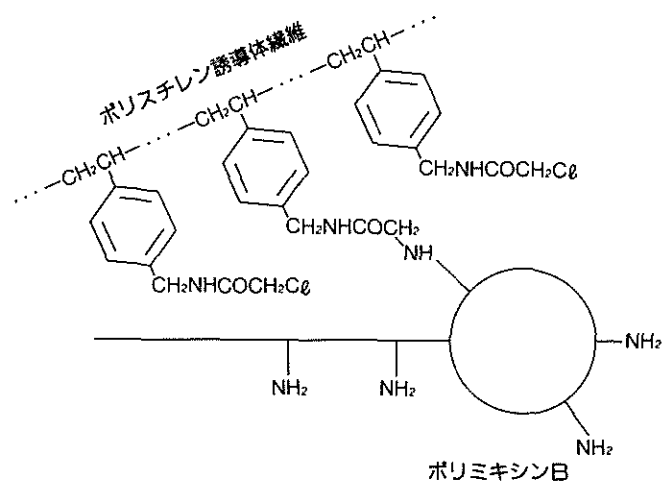


図3 ポリミキシンB固定化繊維の構造模式図

3. 効果

本材は、「エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の改善」に有効な特定保険医療材料として平成5年10月に製造承認を受け、「トレミキシン」の商品名で世界に先駆けて販売されている（写真1参照）。現在でも、薬剤・材料を含めて同一効果の治療法はなく、救急医療の現場において救命に寄与するとともに、病態の進展を阻止することにより、医療費の軽減にも貢献している。また、本技術で用いられた有効成分を固定化したカラムへの直接血液灌流により副作用を抑える方法は、治療の新たな方向性を示しており、医療材料の開発における今後の発展が期待される。

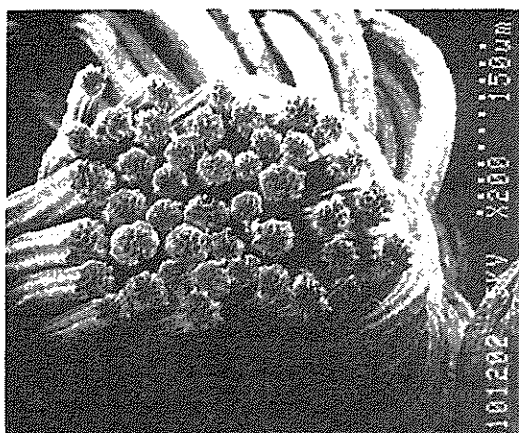


写真3 担体繊維の束

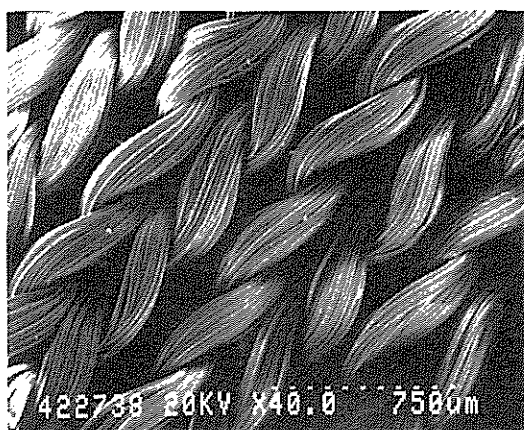


写真4 担体繊維の束より成る編み物

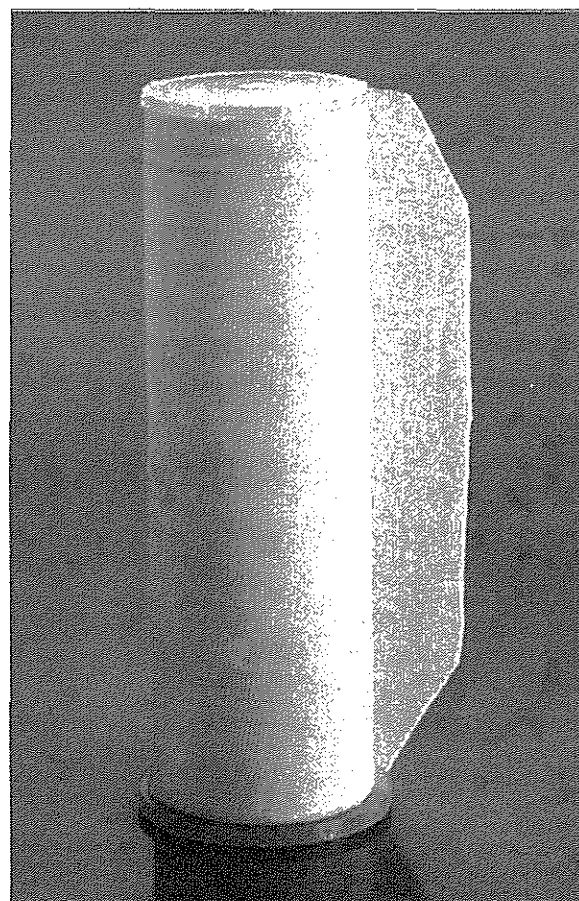


写真5 シート状吸着剤